

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ПРОПЕДВТИКИ ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2024

УДК 616.153.915-053.2-07-08(075.9)

ББК 57.33я75

Н30

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 21.02.2024 г., протокол № 14

Авторы: д-р мед. наук, проф. зав. каф. пропедевтики детских болезней В. В. Строгий; канд. мед. наук, доц. О. Н. Волкова; канд. мед. наук, доц. Е. В. Войтова; ассист. Е. С. Тарасова

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии и ревматологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета; каф. педиатрии с курсом ФПКиП Гомельского государственного медицинского университета

Нарушения липидного обмена в детском возрасте: диагностика Н30 и лечение : учебно-методическое пособие / В. В. Строгий [и др.] – Минск : БГМУ, 2024. – 32 с.

ISBN 978-985-21-1691-6.

Излагаются современные знания об особенностях, диагностике и лечении нарушений липидного обмена в детском возрасте.

Предназначено для слушателей повышения квалификации для специальности «Педиатрия» по учебной дисциплине «Клиническая кардиоревматология в педиатрии».

УДК 616.153.915-053.2-07-08(075.9)

ББК 57.33я75

ISBN 978-985-21-1691-6

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2024

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ — артериальная гипертензия
АС — атеросклероз
Апо — аполипопротеин
ГЛ — гиперлипидемия
ГХ — гиперхолестеринемия
ЖК — жирные кислоты
ЛП(а) — липопротеин(а)
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
ЛППП — липопротеины промежуточной плотности
СГХС — семейная гиперхолестеринемия
ТГ — триглицериды
ХМ — хиломикроны
ХС — холестерин
ХС не-ЛПВП — холестерин липопротеинов невысокой плотности
PSCK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9-го типа (англ. proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Сегодня кардиологи руководствуются в своей деятельности постулатом: профилактические мероприятия, начатые в детском и подростковом возрасте, являются наиболее перспективными с точки зрения первичной профилактики факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и других неинфекционных заболеваний, последующего снижения заболеваемости и смертности от них.

Особенностью обмена липидов во внутриутробном периоде жизни является использование их в качестве строительного, пластического материала, в то время как после рождения значимо возрастает и энергетическая функция липидов, что сопровождается относительным увеличением массы жировой ткани в организме. Внутриутробно источником жиров является молекула ацетата, углеводы, которые проникают через плаценту от матери. Наиболее интенсивно накопление жиров, в основном представленных насыщенными ЖК, происходит в последние 2–3 мес. внутриутробного развития.

После рождения происходит активация жирового обмена вследствие быстрого истощения углеводного запаса. Значимо возрастает энергетическая

роль жиров, сопровождаясь увеличением содержания свободных ЖК и глицерина в жировой ткани. Данный процесс стимулируется гормонами: адреналином, хорионическим гонадотропином, адренокортикотропным гормоном. У ребенка весьма нестабильно равновесие между содержанием в крови глюкозы и ЖК, увеличение последних может привести к развитию кетоацидоза, что нередко наблюдается у детей в возрасте 2–10 лет. Кетоновые тела являются важным пластическим материалом для центральной нервной системы. Их концентрация лишь к третьему году жизни становится такой, как и среди детей старшего возраста. Данные соединения подавляют процесс липолиза и уменьшают содержание ЖК.

Потребность здорового ребенка в жирах несравнимо большая, чем у взрослых, и даже превышает потребность в белках и углеводах. Следует отметить, что ребенок, находящийся на грудном вскармливании, получает 6,0–6,5 г/кг жира, а во втором полугодии на первом году жизни — 5,0–6,0 г/кг. У детей старше 1-го года потребность в жирах постепенно падает и составляет в возрасте 1–3 года — 4–4,5 г/кг, к 3–7 годам — 3,5–3,8 г/кг, к 7–11 годам — 3 г/кг, к 11–14 годам — 2,5 г/кг и в возрасте 14 лет и старше — 2 г/кг. Одновременно с возрастом меняется соотношение в рационе белков, жиров и углеводов. У новорожденного оно составляет 1 : 3 : 6, а у подростка, как и у взрослого, — 1 : 1 : 4. Жиры являются основными источниками энергии наряду с углеводами. При сгорании 1 г жира образуется 9,3 ккал, что в 2 раза превышает количество килокалорий, выделяемых 1 г белка или 1 г углеводов. Оптимальное потребление жира необходимо для более полного использования белка пищи и предупреждает его использование в энергетических целях.

На концентрацию липидов сыворотки крови оказывают влияние многие составляющие: генетические факторы, количественный и качественный состав пищевого рациона, состояние эндокринного аппарата. По данным многочисленных исследований уровень липидов в пуповинной крови ребенка составляет $\frac{1}{3}$ от значений липидов матери. У новорожденного содержание общих липидов в крови составляет 1,7–4,5 г/л, при этом 74 % составляют нейтральные липиды и 25 % — фосфолипиды. Уровень холестерина не имеет строгой линейной зависимости от возраста, а темп прироста значений ХС с первого года уменьшается. Так при рождении содержание ХС в сыворотке минимальное — 1,3–2,1 ммоль/л. Спустя неделю после рождения его уровень повышается до 3,9–4,2 ммоль/л, а к концу 1-го года жизни достигает уровня примерно 5,2 ммоль/л и сохраняется на этом значении до 20–30-летнего возраста. После 30 лет содержание ХС постепенно повышается и достигает максимальных значений: у мужчин — в 50–59 лет и в 60–69 лет — у женщин. В последующем, у мужчин после 60 лет уровень его незначительно снижается, а у женщин после 70 лет либо не изменяется, либо несколько повышается. С возрастом уровень ЛПВП снижается,

а ЛПНП — повышается. Однако уже у детей от 2 до 14 лет концентрация ЛПНП существенно не изменяется, вместе с тем у мальчиков 11–14 лет содержание ЛПНП значительно ниже, чем у девочек.

При рождении уровень ХС в сыворотке крови новорожденного в 3–4 раза ниже, чем у взрослых и составляет в пуповинной крови 1,95 ммоль/л, в то время как у матери — 6,86 ммоль/л, при этом концентрация ХС в эритроцитах ребенка на 40 % выше, чем в эритроцитах матери. К первому году концентрация ХС возрастает в 1,5–2 раза за счет его эфиров и к 12 годам достигает уровня взрослого — 3,7–6,5 ммоль/л. При этом установлено, что на содержание ХС в раннем возрасте влияют генетические и диетические факторы, а в старшем возрасте — только генетические.

Интересно отметить, что проведенные в 80-е годы исследования ГХ у новорожденных выявили ее в 4–9 % случаев, при этом данное состояние расценивалось при повышении уровня ХС в сыворотке более 2,6 ммоль/л. У 90 % новорожденных ГХ исчезает и не связана с генетическим фактором. Отмечен низкий уровень выявления новорожденных с наследственной причиной ГХ (0,44 % или 8 из 1800 обследованных), поэтому массовый скрининг на предмет выявления данного заболевания проводить нецелесообразно.

Наиболее эффективным с профилактической и экономической составляющей является наблюдение детей из семей с отягощенной сердечно-сосудистой наследственностью, где родители или родственники страдают заболеваниями сердца и сосудов.

Причины, приводящие к развитию ГЛ у детей, такие же, как и у взрослых, за исключением АС. Чаще отмечается транзиторный, вторичный характер ГЛ. В табл. 1 представлены заболевания и патологические состояния, способствующие развитию вторичной дислипидемии, что требуется учитывать при проведении диагностического поиска причины нарушения липидного обмена у конкретного пациента.

Таблица 1

Характеристика нарушений липидного обмена при наиболее часто встречающихся типах вторичной гиперлипидемии

Заболевание	Нарушение обмена липидов	Нарушение обмена ЛП
Эндокринные и метаболические заболевания		
Сахарный диабет	↑ ТГ	↑ ЛПОНП и изредко хиломикронов, ↓ ЛПВП
Гипотиреоз	↑ ХС	↑ ЛПНП
Синдром Иценко-Кушинга, в том числе и ятрогенной природы	↑ ХС и ТГ	↑ ЛПОНП и ЛПНП

Заболевание	Нарушение обмена липидов	Нарушение обмена ЛП
Заболевания почек		
Нефротический синдром	↑ ХС и ТГ	↑ ЛПОНП и ЛПНП
Хроническая почечная недостаточность	↑ ТГ	↑ ЛПОНП
Заболевания печени		
Синдром холестаза	↑ ХС	↑ ЛПНП и ↓ ЛПВП
Другие причины		
Эмоциональный стресс	↑ ТГ	↑ ЛПОНП
Алкоголь	↑ ТГ	↑ ЛПОНП, изредка ↑ хиломикронов и ↑ ЛПВП
Тиазидовые диуретики	↑ ТГ и ХС	↑ ЛПОНП, ЛПНП, ↓ ЛПВП
Бетта-блокаторы	↑ ТГ	↑ ЛПОНП, изредка и хиломикронов, ↓ ЛПВП

ДИАГНОСТИКА ДИСЛИПИДЕМИИ У ДЕТЕЙ

В клинической лаборатории наибольшее значение имеет определение:

- общего ХС, включая свободный и эфирсвязанный;
- ЛПВП или HDL;
- ЛПНП или LDL;
- ЛПОНП или VLDL;
- ХМ;
- ТГ;
- спектра апо-белков ЛП;
- ЛП(а).

Общий ХС — структурный компонент клеточных мембран, субстрат для синтеза гормональных соединений, желчных кислот, витаминов, выполняет метаболическую и транспортную функцию. В основном синтезируется в организме и лишь 20 % поступает с пищей.

Референсные значения у детей:

- при рождении — 0,3–2,6 ммоль/л;
- до 1 мес. — 1,56–2,9 ммоль/л;
- 2–12 мес. — 1,6–4,9 ммоль/л;
- старше года — 2,8–5,2 ммоль/л;
- взрослые — 3,2–5,2 ммоль/л.

Наибольшее значение имеет повышение уровня ХС, который наблюдается при ряде заболеваний и патологических состояний: метаболический синдром и ожирение; псориаз, гипотиреоз, нефротический синдром, первичные и вторичные дислипидемии, АС.

ЛПВП — транспортная форма ХС от клеток периферических тканей в печень, который затем превращается в желчные кислоты и выводится из организма.

Референсные значения:

1. Дети:

- мальчики — $1,43 \pm 0,02$ ммоль/л;
- девочки — $1,37 \pm 0,03$ ммоль/л.

2. Взрослые:

- мужчины — $1,15 \pm 0,03$ ммоль/л;
- женщины — $1,38 \pm 0,03$ ммоль/л.

Наибольшее прогностическое значение имеет сниженный (у мужчин — менее 1,0 ммоль/л, у женщин — менее 1,2 ммоль/л) уровень ЛПВП, что связано с доказанным высоким риском развития АС.

ЛПНП — транспортная форма, богатая ХС, являющаяся поставщиком последнего для нужд клеток. Определение ЛПНП является важным прогностическим маркером, позволяющим при его увеличении предвидеть развитие АС.

Референсные значения:

1. Дети:

- мальчики — $2,39 \pm 0,04$ ммоль/л;
- девочки — $2,59 \pm 0,05$ ммоль/л.

2. Взрослые:

- мужчины — $2,67 \pm 0,03$ ммоль/л;
- женщины — $2,47 \pm 0,04$ ммоль/л.

ЛПОНП — главная транспортная форма эндогенно образовавшихся ТГ.

Референсные значения:

1. Дети:

- мальчики — $0,21 \pm 0,01$ ммоль/л;
- девочки — $0,25 \pm 0,01$ ммоль/л.

2. Взрослые:

- мужчины — $0,35 \pm 0,01$ ммоль/л;
- женщины — $0,30 \pm 0,01$ ммоль/л.

Транспортной формой экзогенных, пищевых ТГ являются ХМ. Образуются они в энтероцитах, в кишечнике, а затем через лимфатический проток попадают в кровь. Фермент липаза высвобождает ТГ из ХМ. ХМ являются в сыворотке в большом количестве после приема пищи, а после стояния сыворотки они собираются сливкообразным слоем сверху, а ЛПОНП остаются в растворенном состоянии по всей сыворотке.

Считается, что ТГ являются независимым фактором риска развития коронарного АС. Референсные значения:

1. Пуповинная кровь: 0,15–1,07 ммоль/л.

2. Новорожденные дети: 0,2–0,86 ммоль/л.

3. Дети: 1–14 лет: 0,36–1,48 ммоль/л.

4. Взрослые: 0,15–1,71 ммоль/л.

Апо-белки ЛПП являются основными белковыми компонентами ЛПП. В состав ЛПВП входят следующие апо-белки: АпоА-I, способствующий удалению ХС из тканей, и АпоА-II, активирующий фермент липазу. Остальные ЛПП (ЛПНП, ЛПОНП и ЛППП) имеют в составе АпоВ белок (АпоВ-100 и АпоВ-48), являющийся негативным индикатором атеросклеротической патологии. В настоящее время прогностическую ценность представляет определение коэффициента АпоА-I/АпоВ, референтное значение составляет более 1,1. Атерогенный риск возрастает при снижении данного соотношения. Особая молекула белковой структуры Апо(a) входит в состав ЛП(a), соединения богатого ХС и являющимся независимым маркером церебральной формы АС. Увеличение концентрации ЛП(a) более 300 мг/л связано с повышенным риском АС. Данное соединение конкурирует, ингибирует процесс растворения тромба (фибриногена) путем конкуренции с плазминогеном.

В настоящее время, согласно Евразийским клиническим рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте (Кисляк О. А. и соавт., 2023), первое определение уровня ХС целесообразно проводить у детей в возрасте старше двух, но не позднее 10 лет и повторять определение регулярно каждые 3–5 лет. Такие декретивные сроки обусловлены возрастными изменениями липидограммы: постепенное повышение уровня ХС к 9–11 году жизни и дальнейшее снижение примерно на 10–20 % в пубертатном периоде с последующей стабилизацией к окончанию периода полового созревания. С годами происходит дальнейшее повышение концентрации ХС (Steinberger J. et. al., 2016).

КОРРЕКЦИЯ АТЕРОГЕННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Выделяют 3 категории риска для коррекции атерогенных факторов риска, включая и дислипидемию:

1. Высокий риск:

- гомозиготная СГХС;
- сахарный диабет I и II типа, терминальная стадия почечной недостаточности;
- болезнь Кавасаки с персистирующими аневризмами, васкулопатия после трансплантации солидных органов;
- дети, перенесшие рак (реципиент стволовых клеток).

2. Умеренный риск:

- тяжелая форма ожирения;
- гетерозиготная СГХС;
- подтвержденная гипертензия;
- коарктация аорты;
- гиперлипопротеинемия;
- преддиализная стадия хронической болезни почек;
- аортальный стеноз;
- пациент, перенесший рак в детском возрасте (облучение грудной клетки).

3. Повышенный риск:

- ожирение;
- инсулинорезистентность с сопутствующими заболеваниями (дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром поликистозных яичников);
- гипертония «белого халата»;
- гипертрофическая кардиомиопатия и другие кардиомиопатии;
- легочная гипертензия;
- хронические воспалительные состояния (ювенильный идиопатический артрит, системная красная волчанка, воспалительное заболевание кишечника, ВИЧ);
- транслокация коронарных артерий при аномальных коронарных артериях или транспозиция магистральных артерий;
- детский рак (только кардиотоксическая химиотерапия);
- болезнь Кавасаки с регрессировавшими аневризмами (максимальный показатель z в любой момент в течение болезни).

На основании выделения трех категорий риска определяется тактика коррекции нарушений липидного обмена, а именно: снижение содержания ХС ЛПНП и ТГ (табл. 2).

Для оценки степени атерогенного риска определяется липидный спектр крови. Согласно Европейским рекомендациям к основным показателям, определяющим риск развития АС, относят: общий ХС, ТГ, ЛПВП и ЛПНП. К дополнительным относят: ХС не-ЛПВП (non-HDL), АпоВ, ЛП(а), отношение апопротеинов В/А1, отношение ХС не-ЛПВП/ХС ЛПВП (Z. Reiner et al., 2011). Определение ХС не-ЛПВП рекомендовано у взрослых для оценки риска у лиц с повышенным уровнем ТГ, наличием сахарного диабета, ожирения, с низкими значениями ХС ЛПНП. На основании данных содержания последнего среди взрослых, кроме вышеуказанных трех категорий риска, выделяют категорию очень высокого риска.

Таблица 2

Коррекция дислипидемии как фактора сердечно-сосудистого риска у детей в зависимости от категории риска

Фактор риска	Оценка и дальнейшее действие	Общие стратегии коррекции		Цели в зависимости от категории риска		
		Образ жизни	Фармакотерапия	Высокий	Умеренный	Повышенный
Повышенный уровень ЛПНП	Ежегодный скрининг ХС не-ЛПВП (не натощак). При ХС > 5,2 ммоль/л, ЛПВП < 1,2 ммоль/л или ХС не-ЛПВП > 3,8 ммоль/л — определить липидный профиль натощак. При повышении ХС ЛПНП — диагностическое обследование и коррекция, исходя из категории риска	Рацион с высоким содержанием пищевых волокон из фруктов и овощей, цельных злаков, с высоким содержанием полиненасыщенных ЖК и мононасыщенных ЖК, низким содержанием насыщенных ЖК и исключением трансжиров. Возможно использование добавок с фитостеролами. Умеренная или интенсивная ФА ≥ 5 ч/нед.	Статины и препараты из дополнительных групп (ингибиторы всасывания ХС) при отсутствии достижения целевых уровней. При гомозиготной ГХ — аферез ЛПНП и ингибиторы PCSK9	Пороговое значение ЛПНП ≥ 3,4 ммоль/л Лечение — одновременное применение статинов и немедикаментозных мероприятий	Пороговое значение ЛПНП ≥ 4,1 ммоль/л Лечение — изменение образа жизни на 3 мес., при ХС ЛПНП выше целевого — начать прием статинов	Пороговое значение ЛПНП ≥ 4,1 ммоль/л Лечение — изменение образа жизни на 6 мес., при ХС ЛПНП выше целевого — начать прием статинов
				Целевой уровень ЛПНП < 2,5 ммоль/л	Целевой уровень ЛПНП < 3,4 ммоль/л	Целевой уровень ЛПНП < 3,4 ммоль/л

Фактор риска	Оценка и дальнейшее действие	Общие стратегии коррекции		Цели в зависимости от категории риска		
		Образ жизни	Фармакотерапия	Высокий	Умеренный	Повышенный
Повышенный уровень ТГ	Ежегодный скрининг ХС не-ЛПВП (не натоцак). При ХС > 5,2 ммоль/л, ЛПВП < 1,2 ммоль/л или ХС не-ЛПВП > 3,8 ммоль/л — определить липидный профиль натоцак. При повышении ТГ — консультирование по изменению образа жизни, повтор через 1–2 нед. Если ТГ остаются повышенными, диагностическое обследование и лечение в зависимости от их уровня. Умеренное повышение ТГ — 1,5–4,5 ммоль/л и ХС не-ЛПВП < 3,8 ммоль/л — изменение образа жизни и повторный анализ через 3 мес. Значительное повышение ТГ > 4,5–11,3 ммоль/л или ТГ — 1,5–4,5 ммоль/л и ХС не-ЛПВП ≥ 3,8 ммоль/л — лечение в зависимости от категории риска. Тяжелое повышение ТГ > 11,3 ммоль/л — одновременное начало изменения образа жизни и ω-3 или других препаратов	Рацион с ограничением простых углеводов, добавленного сахара, высоким содержанием пищевых волокон из фруктов и овощей, умеренным количеством сложных углеводов, высоким содержанием полиненасыщенных ЖК или мононенасыщенных ЖК, без специальных ограничений насыщенных жиров. Умеренная или интенсивная ФА ≥ 5 ч/нед. Снижение массы тела — при необходимости	Фенофибрат, добавки с ω-3 в высоких дозах (± 4 г/сут ЕРА + ДНА). Статины при повышении ХС не-ЛПВП или апоВ	Пороговое значение: ТГ > 4,5 ммоль/л или ТГ — 1,5–4,5 ммоль/л и ХС не-ЛПВП ≥ 3,8 ммоль/л	Лечение: изменение образа жизни в течение 3 мес., при неэффективности терапии	Лечение: изменение образа жизни в течение 6 мес., при неэффективности терапии
				Целевой уровень: ЛПНП < 1,7 ммоль/л и ХС не-ЛПВП < 3,8 ммоль/л		

Особую группу риска по АС составляют дети с отягощенным семейным анамнезом:

- наличие среди родителей больных АС мужчин в возрасте до 55 лет, женщин — до 60 лет;
- высокий уровень ХС — более 6,2 ммоль/л, при отсутствии явных клинических заболеваний, связанных с АС;
- семейный анамнез нарушений липидного обмена;
- сердечно-сосудистые заболевания даже при отсутствии семейного анамнеза, отягощенного АС.

Центильные отрезки распределения критических значений липидограммы представлены в табл. 3. По мнению многих исследователей ГХ следует считать значения ХС, превышающие 90-ю или 95-ю центиль его распределения в конкретной половозрастной группе населения.

Таблица 3

Классификация уровней липидов, липопротеинов и аполипопротеинов (апо) у детей

Показатели	Оптимальный	Пограничный	Высокий	Низкий
	< 75 центиля	75–95 центиль	> 95 центиля	–
Общий ХС, ммоль/л	< 4,4	4,4–5,1	≥ 5,2	–
ТГ, ммоль/л: – 0–9 лет; – 10–17 лет	< 0,85 < 1,0	0,85–1,02 1,0–1,46	≥ 1,13 ≥ 1,47	–
ХС ЛПНП, ммоль/л	< 2,85	2,85–3,34	≥ 3,35	–
ХС не-ЛПВП, ммоль/л	< 3,2	3,2–3,6	≥ 3,7	–
ХС ЛПВП, ммоль/л	> 1,2	0,5–1,2	–	< 0,9
Апо В, мг/дл	< 90	90–109	≥ 110	–
Апо А1, мг/дл	> 120	110–120	–	< 110

В настоящее время нет однозначного мнения о необходимости забора крови для исследования липидного спектра натощак или независимо от приема пищи. Хотя, традиционно забор крови для данного исследования выполняется натощак. Тем не менее в крупных популяционных исследованиях использовались образцы крови, взятые не натощак, в которых отмечено повышение уровня ТГ на $\approx 0,30$ ммоль/л. Рабочая группа по лечению дислипидемий Европейского общества кардиологов и Европейского общества АС отмечает, что для осуществления общей скрининговой оценки сердечно-сосудистого риска образцы, полученные не натощак, обладают той же прогностической значимостью, что и образцы, взятые натощак. Тем не менее для исключения вариабельности показателей липидограммы рекомендовано выполнять данное исследование дважды (с интервалом до 10 дней и определением средней величины).

ПЕРВИЧНЫЕ ДИСЛИПИДЕМИИ. НАСЛЕДСТВЕННАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

К важнейшим немодифицируемым факторам риска сердечно-сосудистой патологии относится наследственная предрасположенность. Рассматривая генетическую составляющую АС в отношении детей и подростков, следует учитывать целый ряд причин, имеющих наследственную природу. К генетически детерминированным факторам относят: пол, тип телосложения (конституции), личностные особенности, определенное строение коронарных сосудов и аорты, а также нарушения в свертывающей системе (склонность к гиперкоагуляции), АГ, сахарный диабет II типа, а также нарушения липидного обмена в виде повышения уровней ХС, ЛПОНП и ЛПНП, снижения уровня ЛПВП, нарушения строения и функционирования рецепторного аппарата ЛПНП, нарушения синтеза некоторых апопротеинов. Следует помнить о том, что большинство форм ИБС и иных вариантов АС представляют мультифакториальную патологию, то есть для реализации генетической предрасположенности необходимо неблагоприятное воздействие ряда вышеуказанных средовых причин.

Одной из причин первичной ГХ в детском возрасте являются генетические мутации, которые могут встречаться с частотой 1 случай на 200–250 человек (гетерозиготная форма) или 1 случай на 106–300 тыс. населения (гомозиготная форма). Подробно изучены следующие виды мутации:

1. Мутация в гене рецептора ЛПНП, который расположен главным образом на поверхности гепатоцитов и играет ключевую роль в связывании и выведении из кровотока циркулирующих ЛПНП-частиц. На сегодняшний день известно более 1600 мутаций рецептора ЛПНП, способных нарушить функцию рецептора и вызывать развитие СГХС. Данные мутации обуславливают от 85 до 90 % случаев СГХС.

2. Мутация в гене АпоВ, кодирующего АпоВ-100, входящий в состав ЛПНП-частиц и ответственный за связывание ЛПНП с рецептором. В результате изменений в гене половина ЛПНП-частиц не способна связаться с ЛПНП-рецептором. Мутации гена АпоВ обеспечивают от 5 до 10 % случаев СГХС. Показано, что носители мутаций гена ЛПНП имеют более высокий уровень ХС и ХС ЛПНП и более выраженные проявления АС артерий, чем носители мутаций гена АпоВ.

3. Мутации, которые способны приводить к развитию СГХС, — это ген, кодирующий PCSK9 — сериновую протеазу, участвующую в разрушении ЛНП-рецептора. Мутации гена PCSK9 обеспечивают меньше 5 % случаев СГХС. Уровни ХС ЛПНП у носителей мутаций PCSK9 очень варьируют от относительно умеренных до очень высоких.

На основании метаанализа популяционных исследований и распределения уровней ХС, ТГ, ЛПНП и ЛПОНП Фридериксенем в 1970 г. была предложена данная классификация дислипидемий. В последующем она была уточнена, переработана и с 1973 г. по рекомендации ВОЗ широко используется для классификации выявленных нарушений липидного обмена не только у взрослых, но и у детей. Выделяют ряд форм семейных ГЛ: I, II A, III, IV типов. Они характеризуются различным соотношением содержания ХС, его фракций и ТГ (табл. 4).

Таблица 4

Классификация гиперлипидемий, принятая ВОЗ

Тип	ХМ	ЛПОНП	ЛПНП	ХС	ТГ	Нарушения ЛП	Клинические признаки
I	↑	Норм.	Норм.	Норм.	↑↑	Избыток ХМ	Абдоминальные боли. Гепатомегалия, липемическая ретинопатия. Ксантомы
II A	–	Норм.	↑↑	↑↑	Норм.	Избыток ЛПНП	Ксантомы. Ранний АС
II B	–	↑	↑	↑	↑	Избыток ЛПНП и ЛПОНП	Ксантомы, ксантелазмы, ранний АС
III	–	Флотирующие β-липопротеины		↑	↑	Избыток ремнантов ХМ и ЛППП	Ожирение, распространенный атеросклероз. Ксантомы
IV	–	↑	Норм.	Норм.	↑	Избыток ЛПОНП	Абдоминальные боли. АС сосудов
V	↑	↑	Норм.	Норм.	↑↑	Избыток ХМ и ЛПОНП	Абдоминальные боли. Панкреонекроз. Ожирение. Ксантомы

На основании данной классификации разработаны схемы выявления, лечения и профилактики многих патологических видов нарушения липидного обмена, что, несомненно, является позитивным. Однако данная классификация не учитывает содержания ЛПВП, основного прогностического ЛП, важного для подросткового возраста, что несколько ограничивает ее использование и требует индивидуального подхода в оценке возможного риска. Также данная классификация не учитывает механизмов развития ГЛ и иных параметров липидного обмена, что приводит к тому, что к одному и тому же типу дислипидемии можно отнести различные варианты наруше-

ний липидного обмена. В природе существуют также неклассифицируемые варианты дислипидемий, возникшие вследствие комплексного действия ряда факторов.

Рассмотрим более подробно каждый тип дислипидемии, при этом следует помнить, что существуют различные механизмы, способствующие развитию ГЛ разного типа. При невозможности гидролиза ТГ в составе ХМ развивается I тип дислипидемии. При блоке гидролиза хиломикронов и их ремнантов развивается V тип дислипидемии. Если не происходит утилизация ЛПОНП, развивается IV тип дислипидемии. Нарушение утилизации ЛППП приводит к развитию III типа, а при аномалии и/или недостатке рецепторного аппарата к ЛПНП развивается II тип ГЛ.

ГЛ I типа обусловлен нарушением лизиса ХМ (основная транспортная форма пищевых ТГ, всосавшихся в кишечнике (90,0 %) и ХС (10,0 %) в капиллярах жировой ткани и мышцах в результате отсутствия и/или дефицита липопротеинлипазы, либо генетического дефекта апопротеида, связанного аутосомно-рецессивным типом наследования. Диагностируется данный тип ГЛ у детей на основании снижения уровня липопротеинлипазы, выраженной гиперлипипропротеинемией, а также коликами в верхних отделах живота, гепатолиенальным синдромом, панкреатитом. Сыворотка крови ad oculus имеет молочно-мутный цвет (взятая натощак!) за счет значительного увеличения ТГ. Данный тип ГЛ встречается довольно редко (1 : 10000). Риск АС не выше, чем в популяции.

Наиболее часто встречаемой и хорошо изученной является *ГЛ II A типа*, возникающая вследствие замедления распада ЛПНП (транспортная форма, доставляющая ХС органам и тканям).

Выявленные к настоящему времени дефекты на генетическом уровне при ГХ включают 4 вида данной патологии, что по предложению Голдштейна и Браун названо «холестериновым квартетом». Как видно из табл. 4 моногенно обусловленные формы ГХ реализуются через нарушение функции ЛПНП-рецептора. Описанные моногенные формы ГЛ должны привлекать внимание клиницистов в виду того, что для них характерно:

- раннее начало;
- сочетание с ожирением, гиперинсулинизмом;
- клинические проявления в виде ксантоматоза;
- отягощенная наследственность по раннему развитию АС.

Если ГЛ II A сопровождается триглицеридемией, то это свидетельствует о ГЛ II Б типе. Причина ее происхождения неизвестна. Клинически она схожа с вышеописанным типом ГЛ II А, но при этом нередко отмечается непереносимость глюкозы.

Семейная *ГЛ III типа* характеризуется аутосомно-рецессивным или доминантным типом наследования, наличием в плазме повышенного уровня

ХС, ТГ, ЛПОНП вследствие замедленного распада аномальных ЛПНП. Как полагают, дефект сопряжен с мутацией не только АпоВ, но и АпоЕ, входящего в состав белковой структуры ЛПОНП, ЛППП, являющихся ведущей транспортной формой эндогенных ТГ. Одним из «опознавательных знаков» данной липопротеидемии является лабильность показателей ХС и ТГ плазмы крови при ограничении углеводов в пищевом рационе. Частым спутником при этом являются ожирение, сахарный диабет, подагра. Заболевание проявляется довольно рано, еще в подростковом возрасте, и сопровождается ксантомами в области ягодиц, в складках суставов, ладоней, в интима периферических и коронарных сосудов.

Семейная *ГЛ IV типа* и ее гетерозиготная форма характеризуется ауто-сомно-доминантным типом наследования и довольно высокой частотой встречаемости 1 : 100, гомозиготы не обнаружены. Она характеризуется умеренно высоким (10–15 ммоль/л) содержанием ТГ и избытком ЛПОНП на фоне нормальных или слегка повышенных значений ХС. Сравнительно легко диагностируется, т. к. является спутником ожирения и инсулинорезистентности. Сопровождается гиперинсулинизмом, а избыточное потребление углеводов приводит к усиленному синтезу эндогенных ТГ в печени. Данная ГЛ является основой формирования метаболического синдрома и сопровождается нередко гиперурикемией, ранним АС, ксантоматозом, панкреатитом, АГ, а в последующем и сахарным диабетом II типа.

V тип ГЛ, как недавно установлено, возникает вследствие дефицита апопротеина класса С II, входящего в состав ХМ. Она практически не встречается в детской и подростковой популяции. В отличие от I типа ей сопутствуют сахарный диабет, подагра, АГ. Риск развития АС при этом не выше, чем в общей популяции. Она носит семейный характер, имеет аутосомный тип наследования.

Таким образом, ГЛ I типа обусловлена хиломикронемией, II типа — увеличением концентрации ЛПНП, III типа — увеличением содержания ЛПОНП, IV тип отмечен гипертриглицеридемией.

Диагностические критерии СГХС (Simon Broome Registry):

I. Гетерозиготная форма:

1. Определенный диагноз ставится:
 - если ХС > 6,7 ммоль/л или ЛПНП \geq 4,0 ммоль/л у пациента младше 16 лет;
 - ХС > 7,5 ммоль/л или ЛПНП \geq 4,9 ммоль/л у пациента старше 16 лет.Плюс одно из нижеперечисленного:
 - наличие сухожильных ксантом у пациентов или родственников первой степени родства (родители, дети, братья, сестры), или у родственников 2-й степени родства (дедушки, бабушки, дяди или тети);

– положительный тест ДНК-диагностики, подтверждающий наличие патогенного или вероятно патогенного варианта нуклеотидной последовательности в генах LDLR, APOB или PCSK9.

2. Вероятный диагноз гетерозиготной СГХС ставится:

– если ХС > 6,7 ммоль/л или ЛПНП \geq 4,0 ммоль/л у пациента младше 16 лет;

– ХС > 7,5 ммоль/л или ЛПНП \geq 4,9 ммоль/л у пациента старше 16 лет.

Плюс одно из нижеперечисленного:

– наличие инфаркта миокарда в анамнезе родственника 2-й степени родства до 50 лет, родственника 1-й степени родства — до 60 лет;

– ХС > 7,5 ммоль/л у пациента старше 16 лет 1-й или 2-й степени родства или повышение ХС > 6,7 ммоль/л у пациента или родственника 1-й степени родства в возрасте младше 16 лет.

II. Гомозиготная форма:

– наличие 2 мутантных аллелей в генах LDLR, APOB или PCSK9, или LDLRAP1

– уровень ЛПНП > 13 ммоль/л (500 мг/дл) без гиполипидемической терапии или ЛПНП > 8 ммоль/л на фоне гиполипидемической терапии;

– появление сухожильных или кожных ксантом в возрасте до 10 лет;

– уровень ЛПНП без гиполипидемической терапии, соответствующий гетерозиготной ГХ у обоих родителей.

ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Целью проводимого лечения является сведение к минимуму риска заболеваний сердечно-сосудистой системы, связанной с АС. При этом такое лечение предусматривает:

– выявление и возможное устранение модифицируемых факторов: гипертонии, курения, гиподинамии, ожирения, низкого содержания ЛПВП;

– определение и коррекцию причин вторичной ГЛ;

– объяснение родителям цели проводимого лечения, риска осложнений ГЛ;

– составление гиполипидемической диеты и последующий контроль липидограммы.

При отсутствии эффекта, наличии высоких значений ГЛ рекомендуется проведение медикаментозного лечения.

Одним из ведущих факторов риска является нерациональное питание. Воздействие данного фактора опосредовано через развитие ожирения, дислипидемии, АГ. Во всех промышленно развитых странах мира основной при-

чиной столь бурного развития АС и сопутствующей сосудистой патологии среди населения являются изменения в характере питания, сопровождающиеся:

- избыточным поступлением с пищей физиологических и афизиологических ЖК, превышающих энергетические потребности организма;
- избыточным содержанием в пище насыщенных кислот, в первую очередь пальмитиновой кислоты;
- сниженным, намного ниже обычного, поступлением с пищей эссенциальных полиненасыщенных ЖК с 4,5,6 двойными связями;
- выраженным преобладанием в рационе ω -6 арахидоновой кислоты над ω -3 эйкозапентаеновой кислотой, содержащейся в морских продуктах;
- усилением поступления с пищей афизиологических для человека насыщенных и ненасыщенных ЖК из генетически и технологически модифицированных продуктов питания.

При лечении дислипидемии следует руководствоваться практическими рекомендациями:

1. Сохранение грудного вскармливания на длительное время.
2. Сбалансированное, разнообразное питание с ограничением потребления простых углеводов, насыщенных жиров животного происхождения, трансизомеров ЖК. Увеличение в рационе овощей, фруктов, клетчатки, пектинов, хлебобулочных изделий из муки низших сортов, отрубей.
3. Адекватная физическая нагрузка, носящая постоянный характер.
4. Медикаментозная терапия показана в особых случаях.
5. В отличие от взрослых пациентов прием статинов показан только в случае наследственных форм заболевания. Предпочтение отдается диете и фитотерапии.

Среди мероприятий, проводимых с периода новорожденности, следует в первую очередь отметить продолжение (как можно дольше) грудного вскармливания ребенка, а в дальнейшем — полноценное и рациональное питание с введением соответствующих паспортному возрасту ребенка блюд прикорма, устранение перекармливания и перекорма углеводистой пищей, достаточное пребывание на свежем воздухе, адекватные возрасту физические нагрузки. Особо следует отметить лечение и профилактику атопического дерматита (риск транзиторной высокой ГЛ у данного контингента), использование натурального рыбьего жира, богатого антисклеротическими соединениями для профилактики и лечения рахита.

Диетотерапия при дислипидемии. В отдельных случаях бывает достаточно проведения диетотерапии для коррекции ГЛ, при этом успех возможен даже при врожденных формах ГЛ. Очень важно объяснить родителям необходимость и цели проведения диетотерапии, ее длительность.

У детей и подростков в основе диетотерапии, так же как и у взрослых, используется диета, рекомендованная Европейским обществом по изучению АС (1982) и пересмотренная (1990, 1994) Национальной образовательной программой по ХС (США (NCEP USA)) (1993).

При этом сформулирован ряд правил диеты, соблюдение которых является основополагающим в устранении нарушений липидного обмена:

1. Уменьшить на 10 % общее потребление жиров.
2. Резко снизить потребление продуктов, богатых ХС.
3. Резко уменьшить потребление насыщенных ЖК.
4. Увеличить потребление продуктов, обогащенных полиненасыщенными ЖК.
5. Увеличить потребление клетчатки и сложных углеводов (овощи, фрукты, крупы, свекла, морковь, редька, редис).
6. Заменить в домашнем приготовлении твердое масло и маргарин на растительное масло.
7. Резко снизить количество поваренной соли в принимаемой пище.

В табл. 5 представлен перечень пищевых продуктов по категориям потребления.

Таблица 5

Перечень пищевых продуктов по категориям потребления при проведении диетотерапии, дислипидемии и атеросклероза

Тип продуктов	Желательные продукты	Потребляемые в умеренном количестве	Нежелательные продукты
Жиры	Все жиры следует ограничить	Масло или мягкие сорта, в состав которых входит высокое содержание полиненасыщенных жиров. Подсолнечное, кукурузное, соевое, оливковое, хлопковое масло	Сливочное масло, мясной жир, свиное сало, пальмовое и кокосовое масло, искусственно насыщенные твердые жиры, в том числе кулинарное или растительное масло, маргарин
Мясо	Курица, индейка, кролик и дичь	Постная говядина, бекон, ветчина, свинина, баранина, фарш, котлеты, печень, почки	Видимый жир мяса, баранья грудинка, жирная свинина с брюшной части, колбаса салями, паштет, яйца, утка, гусь, кожа курицы и индейки
Молочные продукты	Снятое молоко, нежирные сыры, творог, белки яиц, нежирная простокваша	Полуснятое молоко, сыры средней жирности, 1–3 целых яйца в неделю	Цельное молоко, сгущенное молоко, сметана, жирные сыры, жирные простокваша и кефир

Тип продуктов	Желательные продукты	Потребляемые в умеренном количестве	Нежелательные продукты
Рыба	Вся белая рыба: треска, ставрида, камбала. Жирная рыба: сельдь, макрель, сардина, тунец, лосось	Рыба, поджаренная в растительном масле, моллюски	Печень или икра рыб
Фрукты и овощи	Все свежие и замороженные овощи. Горошек, фасоль, кукуруза, все виды бобовых. Картофель, сваренный в мундире или без кожуры. По возможности все есть с кожурой. Свежие фрукты, консервированные фрукты без сахара, сухофрукты, грецкие орехи и каштаны	Картофель, поджаренный в растительном полиненасыщенном жире, фрукты в сиропе, кристаллизованные в сахаре фрукты	Картофель, поджаренный на животном жире
Злаки	Мука грубого помола и хлеб из этой муки. Блюда из овса, кукурузы, риса	Белая мука, белый хлеб, сладкие каши, несладкое печенье, кексы	Хлеб и хлебобулочные изделия высшего качества, булочки, пирожные, кондитерские изделия
Кулинарные продукты	Нежирные пудинги, желе, нежирная простокваша и нежирные соусы	Торты, кондитерские изделия, пудинги, печенье и соусы, приготовленные на мягком ненасыщенном маргарине или масле. Домашняя закуска на полиненасыщенном жире	Торты, сладкие пудинги, печенье, приготовленное на насыщенных жирах, масляные и сметанные соусы, пудинги. Сильно зажаренные закуски. Мороженое
Напитки	Чай, кофе, минеральная вода, напитки без сахара, неосветленный фруктовый сок, бульоны, домашние вегетарианские супы, пиво с пониженным содержанием алкоголя	Сладкие напитки, нежирный шоколад, иногда супы в пакетах, мясные супы, спиртное	Крепкий кофе, жирные напитки, шоколад, суп-пюре на жирных бульонах

Тип продуктов	Желательные продукты	Потребляемые в умеренном количестве	Нежелательные продукты
Консервы, сладости	Прозрачные маринады, сладости без сахара (сахарин)	Сладкие маринады, острые приправы, джем, мармелад, мед, арахисовое масло, пастила, сахар, жевательная резинка, сорбит, глюкоза, фруктоза	Шоколад, конфеты, помадка
Прочее	Травы, специи, горчица, перец, уксусный соус, нежирные приправы с нежирной простоквашей	Мясные и рыбные паштеты, низкокалорийная сметана или майонез для салатов, готовый соевый соус, соусные приправы	Обычная сметана для салатов, майонез и т. д.

К настоящему времени для взрослых и подростков наиболее приемлемы и достаточно хорошо апробированы различные диеты, в которых прописывается суточное потребление основных макронутриентов, ХС, ненасыщенных ЖК. Наиболее известной на сегодня в кардиологии является диета ВОЗ, в которой представлены рекомендуемые уровни потребления макронутриентов, их соотношения (табл. 6). Эта диета с успехом применяется у взрослых.

Таблица 6

Уровни компонентов пищи, рекомендуемые для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (Wood D., Grahom I., 2002)

Компоненты пищи	Рекомендуемые соотношения и уровни
Насыщенные ЖК (в % от общей калорийности)	< 10
Полиненасыщенные ЖК (в % от общей калорийности)	3–7
Пищевые волокна (г/сут)	27–40
Фрукты и овощи (г/сут)	> 400
Бобовые, орехи, зерновые (г/сут)	> 30
ХС (мг/сут)	< 300
Рыба (г/сут)	> 20
Соль (г/сут)	< 6

Для детей и подростков с проявлениями АГ имеется большой перечень рекомендованных к употреблению продуктов питания. При этом из рациона исключаются экстрактивные вещества, возбуждающие, легко вызывающие привыкание: кофеинсодержащие напитки (чай, кофе, какао, кола), а также шоколад, продукты с высоким содержанием соли. Исключаются жареные блюда, приготовление во фритюре. Рекомендуется 5-разовое питание.

Пища должна быть разнообразной, полноценной по основным макронутриентам. Из хлебобулочных изделий рекомендованы изделия из муки грубого помола, цельного зерна. Учитывая наличие избыточной массы, исключаются сдоба и продукты, содержащие дрожжи, показаны любые крупяные блюда.

Ежедневно в питании детей должны присутствовать молоко или йогурт, прежде всего частично обезжиренные или постные, преимущественно на завтрак в сочетании со злаковыми культурами. Дважды в сутки необходимо получать фрукты до 200–300 г и зелень. На обед и ужин рекомендуется блюдо, состоящее из сложных углеводов (на обед — блюдо с гарниром, а на ужин — одно блюдо или суп). На второе блюдо — тощее мясо до 3 раз в нед., свежая или мороженная рыба до 3–4 раз в нед. (треска, скумбрия, сельдь, лосось, тунец). Овощи до 3–4 раз в нед. (со злаковыми в одно блюдо с мясом), постный сыр (до 20 % жирности) — 1–2 раза в нед., колбаса вареная или постная ветчина 1–2 раза в нед.

Соль и специи используются умеренно. Из жиров предпочтение отдается растительному маслу, лучше кукурузному или оливковому. В качестве кулинарной обработки используются варка, приготовление на пару, тушение, запекание в СВЧ-печи без жира. Из мясных продуктов, суточное потребление которых составляет не более 200 г в сутки, показано постное мясо, курица, индейка, кролик, нежирные сорта рыбы и всевозможные морепродукты. Молочные продукты со средней и низкой жирностью (1–1,5 %), не более 2–3 яиц в нед. Нежелательны сосиски, колбаса, особенно вяленые и копченые сорта, сметана, мороженое.

При проведении диетотерапии следует учитывать тип дислипидемии по классификации Фридериксена. При II типе ГЛ необходимо снижение потребления жиров и углеводов на 30–40 % (животного происхождения). III тип требует резкого сокращения калорийности за счет снижения общего жира до 40–50 %. При IV типе ГЛ уменьшается в рационе уровень углеводов до 50,0 %, жиров — до 30,0 %.

Следует отметить, что система ЛП, система переноса и доставки к клеткам ЖК весьма чувствительна к нарушениям клеточного метаболизма. На сегодня точно известно, что чем ниже содержание пальмитиновой, линолевой и линоленовой ЖК и выше уровень олеиновой ЖК, тем быстрее клетки будут поглощать ЛПОНП и быстрее гидролизировать ТГ в ЛПНП и тем ниже будет их уровень в крови. Но не у всех следует ожидать эффекта от диетотерапии, т. к. система ЛП многоэтапна и многокомпонентна и существует большое количество мутаций в синтезе отдельных форм ЛП, что указывает на необходимость индивидуального и вдумчивого подхода в лечении нарушений липидного обмена.

Во многом дискуссионным на сегодня остается вопрос о возрасте начала проведения диетотерапии и ограничении поступления жиров и ХС. Многие ученые сходятся во мнении, что с большой осторожностью диетотерапия может быть применима после 2-летнего возраста ребенка. В любом случае ребенок обязан получать достаточное количество белка, ведущего строительного материала для развивающегося организма. По этой причине лечебное голодание у детей и подростков не допустимо. На сегодня нет однозначного ответа на широко используемые у взрослых диетотерапии, такие как вегетарианство, раздельное питание, сыроедение (употребление термически не обработанной пищи).

Длительность гиполипидемической диеты и возможность ее применения среди детей с учетом возрастного фактора является предметом обсуждений. Ограничение потребления жира и ХС в детском возрасте способствует развитию гиповитаминоза жирорастворимых витаминов (А и Е), витамина В-12, тиамина, ниацина, рибофлавина и ряда микроэлементов: кальция, цинка, магния, фосфатов. Однако задержки в физическом развитии среди детей первых трех лет жизни и получающих такую диету не отмечено. Поэтому, в отличие от взрослых пациентов, необходим индивидуальный подход в выборе диеты, профилактика гиповитаминоза и микроэлементозов, ограниченная во времени продолжительность диетотерапии. Детей с ГЛ необходимо постоянно убеждать во вреде курения, научиться бороться со стрессовыми воздействиями, постоянно заниматься физическими упражнениями.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИСЛИПИДЕМИИ У ДЕТЕЙ

В мире имеется ограниченный опыт применения липидрегулирующих препаратов у детей, отсутствуют долгосрочные эффекты от их применения. В основном они используются для профилактики развития АС при семейной СГХС (табл. 7).

Таблица 7

Лекарственные средства, применяемые при лечении дислипидемии у детей

Лекарственное средство	Способ применения, режим дозирования, форма выпуска
Секвестранты желчных кислот	
Колестипола гидрохлорид* (применение off label)	Принимается внутрь, возможно растворение гранул в 100 мл жидкости. Дети 12–17 лет: первоначально по 5 г 1–2 раза в день, затем доза увеличивается постепенно по 5 г каждый месяц. Суточная доза назначается однократно или в два приема; максимум 30 г в день. Выпускается в гранулах по 5 мг и в таблетках 1,0 г

Лекарственное средство	Способ применения, режим дозирования, форма выпуска
Холестирамин (Колестирамин)*	Принимается внутрь. Дети 6–11 лет: первоначально 4 г 1 раз в день с постепенным увеличением дозы до 4 г 3 раза в день в зависимости от ответа. Дети 12–17 лет: первоначально 4 г 1 раз в день с постепенным увеличением дозы по 4 г каждую неделю до 12–24 г в день, разделенных на 1–4 приема, корректируемые в зависимости от ответа; максимум — 36 г в день. Выпускается в виде порошка в пакетиках по 4,0 г
Ингибиторы абсорбции ХС	
Эзетимиб	Принимается внутрь. Дети 10–17 лет: по 10 мг ежедневно. Выпускается в таблетках по 10 мг
Фибраты	
Безафибрат* (применение off label)	Дети 10–17 лет: 200 мг один раз в день (максимально 200 мг 3 раза в день) с последующей коррекцией дозы в зависимости от ответа. Выпускается в таблетках 200 мг
Фенофибрат* (применение off label)	Принимается внутрь в капсулах. Дети 4–14 лет: одна капсула (микронизированная) 67 мг на 20 кг массы тела в день, максимум 4 капсулы по 67 мг ежедневно или максимум 3 капсулы по 67 мг в день с сопутствующим приемом статинов. Дети 15–17 лет: первоначально по 3 капсулы в день, затем при необходимости увеличить до 4 капсул в день, максимум 3 капсулы ежедневно с одновременным приемом статинов. Выпускается в виде микрокапсул 67 мг, 200 мг и 267 мг
Статины	
Аторвастатин	ГЛ, включая семейную СГХС. Применяется внутрь. Дети 10–17 лет: первоначально 10 мг один раз в день, затем при необходимости увеличить до 20 мг один раз в день, корректировка дозы проводится с интервалом не менее 4 нед. Гомозиготная СГХС: Дети 10–17 лет: первоначально 10 мг один раз в день, затем при необходимости увеличить до 80 мг один раз в день, корректировка дозы проводится с интервалом не менее 4 нед. Выпускается в таблетках 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг
Флувастатин*	Дети 9–17 лет: первоначально 20 мг в день вечером, затем постепенно корректируют дозу по 20 мг в день (максимально 40 мг два раза в день), корректируется с интервалами не менее 6 нед.; максимум — 80 мг в день. Выпускается в капсулах 20 мг и 40 мг; в таблетках 80 мг

Лекарственное средство	Способ применения, режим дозирования, форма выпуска
Правастатин натрия*	<p>Дети 8–13 лет: 10 мг в день, затем при необходимости дозу увеличивают до 20 мг в день. Препарат следует принимать на ночь, дозу следует корректировать с интервалом не ранее 4 нед.</p> <p>Дети 14–17 лет: 10 мг в день. Затем при необходимости дозу увеличивают до 40 мг в день, препарат следует принимать на ночь, дозу следует корректировать с интервалом не менее 4 нед.</p> <p>Выпускается в таблетках 10 мг, 20 мг и 40 мг</p>
Розувастатин	<p>Гетерозиготная СГХС. Применяется внутрь.</p> <p>Дети 6–9 лет: первоначально 5 мг один раз в день, затем при необходимости увеличить до 10 мг один раз в день. Дозу увеличивать постепенно с интервалом не менее 4 нед.</p> <p>Дети 10–17 лет: первоначально 5 мг один раз в день, затем при необходимости увеличить до 20 мг один раз в день, дозу увеличивать постепенно с интервалом не менее 4 нед.</p> <p>Гомозиготная СГХС. Применяется внутрь.</p> <p>Дети 6–17 лет: первоначально 5–10 мг один раз в день, затем при необходимости увеличить до 20 мг один раз в день, дозу увеличивать постепенно с интервалом не менее 4 нед.</p> <p>Дети 6–17 лет (пациенты азиатского происхождения): первоначально 5 мг один раз в день, затем при необходимости увеличивают до 20 мг один раз в день, дозу постепенно увеличивать с интервалами минимум 4 нед.</p> <p>Выпускается в таблетках 5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг</p>
Симвастатин*	<p>Дети 5–9 лет: первоначально 10 мг один раз в день на ночь. При необходимости увеличивать до 20 мг один раз в день на ночь. Корректировка дозы проводится с интервалом не менее 4 нед.</p> <p>Дети 10–17 лет: первоначально 10 мг один раз в день на ночь. При необходимости увеличивать до 40 мг один раз в день на ночь. Корректировка дозы проводится с интервалом не менее 4 нед.</p> <p>Выпускается в виде оральной суспензии 4 мг и 8 мг в 1 мл; в виде таблеток 10 мг, 20 мг, 40 мг, 80 мг</p>
Питавастатин	<p>Применяется внутрь.</p> <p>Дети 6–9 лет: первоначально 1 мг в сутки. Корректировка дозы проводится индивидуально, с интервалом не менее 4 нед. Максимальная суточная доза — 2 мг.</p> <p>Дети 10–17 лет: первоначально 1 мг в сутки. Корректировка дозы проводится индивидуально с интервалом не менее 4 нед. Максимальная суточная доза — 4 мг.</p> <p>Выпускается в таблетках 1 мг, 2 мг, 4 мг</p>

Лекарственное средство	Способ применения, режим дозирования, форма выпуска
Другие липидмодифицирующие лекарственные средства	
Эволокумаб*	<p>Гомозиготная СГХС (в сочетании с другими липидоснижающими методами лечения). Подкожные инъекции. Дети 12–17 лет: первоначально 420 мг каждый месяц; при необходимости дозу увеличивают до 420 мг каждые 2 нед., если получен неадекватный ответ после 12 нед. лечения. Препарат вводится в бедро, живот или плечо.</p> <p>Гомозиготная СГХС у больных, получающих аферез плазмы (в сочетании с другими липидоснижающими средствами). Подкожные инъекции. Дети 12–17 лет: 420 мг каждые 2 нед., в соответствии с графиком афереза. Препарат вводится в бедро, живот или плечо. Выпускается в виде раствора для инъекций в 1 мл 140 мг</p>

* Лекарственное средство в Республике Беларусь не зарегистрировано.

Многие исследователи сходятся во мнении о том, что применение данных препаратов должно быть рекомендовано специалистом, имеющим опыт их использования у детей. Доказано, что эффективными для снижения уровня ЛПНП и повышения уровня ЛПВП являются **статины**, нежели другие классы препаратов. Однако они действуют менее эффективно, чем фибраты в плане снижения уровня ТГ.

Многочисленными популяционными исследованиями доказано снижение смертности от сердечно-сосудистой патологии на фоне применения терапии статинами, причем не зависимо от исходного уровня ХС. В детской практике наиболее апробированными и используемыми являются аторвастатин и симвастатин (в Республике Беларусь не зарегистрирован). Статины конкурентно ингибируют 3-гидроксиметилглутарилкофермент А редуктазу — фермент, участвующий в синтезе ХС.

При применении всех статинов может наблюдаться мышечная токсичность, однако ее вероятность усиливается с увеличением доз. Статины следует применять с осторожностью у детей с почечной недостаточностью, гипотиреозом. У пациентов с повышенным риском мышечных эффектов статины не применяют, если базовый уровень креатинкиназы более чем в 5 раз превышает верхний предел нормального значения. Если мышечные симптомы выражены, лечение должно быть прекращено. Если симптомы исчезнут и уровень креатинкиназы возвращается к норме, статины следует повторно ввести в более низкой дозе и наблюдать за пациентом. Перед началом лечения статинами необходимо адекватная коррекция гипотиреоза.

Прежде чем начать лечение статинами, необходимо провести исследование липидного профиля (не натошак), включающего определение общего

ХС, ХС ЛПВП и ЛПНП, ХС не-ЛПВП (рассчитывается как общий ХС минус ХС ЛПВП) и концентрации ТГ. Следует также оценить функцию щитовидной железы, почек и печени. NICE предлагает определять уровень ферментов печени до лечения, в 3 и 12 мес. от начала лечения (клиническое руководство NICE 181 (июль 2014 г.)). При повышении уровня сывороточных трансаминаз менее чем в 3 раза от нормы следует продолжать терапию статинами. Те, у кого сывороточные трансаминазы более чем в 3 раза превышают верхний предел референтного диапазона, следует прекратить их применение. Уровень креатинкиназы должен быть определен у детей до лечения и в случае необъяснимого возникновения мышечных болей.

Иные липидрегулирующие препараты можно использовать, если статины оказываются неэффективны или не переносятся. К таким средствам можно отнести Эзетимиб, который можно использовать как отдельно, так и в комбинации со статинами. Ограничено применение у детей **секвестрантов желчных кислот**, что обусловлено их плохой переносимостью. Применение **фибратов** доказанно снижает риск ИБС у лиц с низким уровнем ХС ЛПВП и/или повышенным уровнем ТГ, но показания к использованию фибратов (безафибрат, фенофибрат) у детей весьма ограничены. Их применение возможно только в том случае, если диетическое вмешательство и использование статинов и секвестрантов желчных кислот неэффективно или противопоказано. Фибраты применяют в основном у тех, у кого уровень ТГ в сыворотке превышает 10 ммоль/л или у тех, кто не переносит статины. При этом необходимо контролировать печеночные трансаминазы каждые 3 мес. в течение всего периода лечения и прекратить лечение, если их уровни превышают верхнюю границу нормы более, чем в 3 раза, а также прекратить применение при повышении уровня креатинина на 50 % выше верхней границы нормы.

Лекарственным средством, являющимся моноклональным антителом для лечения ГЛ, является **Эволокумаб**. Опосредовано, связываясь с PCSK9, этот препарат, предупреждая распад рецепторного аппарата к ЛПНП, увеличивает количество рецепторов к ЛПНП и тем самым способствует их утилизации из крови в печень. Применение Эволокумаба разрешено для лечения гомозиготной семейной ГХ и он может применяться в сочетании с другими липидоснижающими препаратами.

Секвестранты желчных кислот действуют путем их связывания, препятствуя реабсорбции, что способствует превращению ХС в желчные кислоты. Результатом данного процесса является повышение активности ЛПНП-рецепторов клеток печени и увеличение клиренса ЛПНП-ХС из плазмы. Хотя данные препараты и не всасываются из ЖКТ, они могут привести к нарушению всасывания витаминов, особенно жирорастворимых и пищевых добавок (витамины А, D, К и фолиевая кислота), что нередко наблюдается при их

длительном применении. Из побочных эффектов следует отметить частые запоры, ощущение дискомфорта в ЖКТ, снижение аппетита, диарею, головную боль.

Из группы ингибиторов абсорбции ХС в детской практике используется **Эзетимиб**, который уменьшает поступление ХС в печень. Статины снижают синтез последнего в печени. За счет двух различных механизмов действия препараты этих двух классов при совместном назначении обеспечивают дополнительное снижение уровня ХС. Эзетимиб не повышает экскрецию желчных кислот (в отличие от препаратов, связывающих желчные кислоты) и не ингибирует синтез ХС в печени (в отличие от статинов). Из побочных эффектов отмечают астению, диарею, дискомфорт в ЖКТ.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Назовите основной источник ЛПНП:

- а) печень;
- б) тонкая кишка;
- в) почки;
- г) поперечно-полосатая мускулатура;
- д) все верно.

2. Назовите основной источник ЛПВП:

- а) печень;
- б) тонкая кишка;
- в) поперечно-полосатая мускулатура;
- г) артерии и вены;
- д) все верно.

3. Назовите основных потребителей ЛПНП:

- а) печень, эндокринные органы;
- б) тонкая и толстая кишка;
- в) почки, головной мозг;
- г) печень, эндотелий;
- д) скелетная мускулатура, миокард.

4. Выберите липидный спектр, характерный для ГЛПА типа (по Фридриксену):

- а) ↑ ХС, ↑↑ ХМ, ↑↑↑ ТГ;
- б) ↑ ХС, ↑↑ ХМ, ↑↑ ЛПОНП, ↑↑ ТГ;
- в) ↑ ХС, ↑↑ ЛПОНП, ЛПНП-N, ↑↑ ТГ;
- г) ↑↑ ХС, ЛПОНП-N, ↑↑ ЛПНП, ТГ-N;
- д) ↑↑ ХС, ↑ ХМ, ↑ ЛПОНП, ↑↑ ЛППП, ↑↑ ТГ;
- е) ↑↑ ХС, ↑↑ ЛПОНП, ↑ ЛППП, ↑↑ ЛПНП, ↑↑ ТГ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Кардиоваскулярная профилактика 2022*. Российские национальные рекомендации / С. А. Бойцов [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2023. Т. 28. N 5. 5452 с.
2. *Диагностическое значение лабораторных показателей. Особенности показателей детского возраста : практ. пособие* / Е. Т. Зубовская [и др.] ; под общ. ред. К. У. Вильчука. 2-е изд., испр. и доп. Минск : БГУФК, 2021. 644 с.
3. *Евразийские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте (2023)* / О. А. Кисляк [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. 2023. N 3. С. 6–35.
4. *Масловская, А. А.* Особенности липидного обмена у детей / А. А. Масловская // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2010. № 2. С. 12–15.
5. *Титов В. Н.* Первичный и вторичный атеросклероз, атероматоз и атеротромбоз / В. Н. Титов. Тверь : Триада, 2008. 344 с.
6. *Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients : A Scientific Statement From the American Heart Association* / Ferranti S. D. [et al.]. *Circulation*. 2019. Т. 139. N 13. P. 603–634.
7. *2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике* / Российский кардиологический журнал. 2022. Т. 27. N 7. 5155 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Особенности липидного обмена в детском возрасте.....	3
Диагностика дислипидемии у детей	6
Коррекция атерогенных факторов риска в детском возрасте	8
Первичные дислипидемии. Наследственная предрасположенность	13
Лечение нарушений липидного обмена в детском возрасте.....	17
Медикаментозное лечение дислипидемии у детей.....	23
Самоконтроль усвоения темы.....	28
Список использованной литературы.....	30

Учебное издание

Строгий Владимир Владимирович
Волкова Оксана Николаевна
Войтова Елена Всеволодовна
Тарасова Ева Сергеевна

НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск В. В. Строгий
Корректор Н. С. Кудрявцева
Компьютерная вёрстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 04.12.24. Формат 60×84/16. Бумага писчая «PROJECTA».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,39. Тираж 50 экз. Заказ 674.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.